13.1. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ CU TRANSMITERE AUTOZOMAL DOMINANTĂ

I. Definiţie. Epidemiologie. Patogenie.

Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (ADPKD) este una din cele mai frecvente boli genetice. Prevalenţa sa este estimată la 1/1000 de locuitori la populaţia caucaziană. ADPKD este responsabilă de 7 – 10% dintre cazurile de boală cronică de rinichi terminală (BRCT) care necesită tratament substitutiv (dializa şi/sau transplantul renal).

Transmiterea bolii este monogenică, autosomal dominantă, cu penetranţă completă (gena patologică este transmisă la 50% dintre descendenţii posibili). Există cel puţin trei gene diferite care pot determina această boală: PKD_1, PKD_2, PKD_3, gravitatea bolii fiind diferită pentru gene diferite; manifestările cele mai diverse şi cea mai rapidă progresie a suferinţei renale se înregistrează la cei cu PKD_1.

Polichistoza renală este manifestarea principală a bolii, prezenţa sa fiind obligatorie pentru diagnosticul ADPKD. Apariţia şi creşterea chiştilor este indusă de produsul genei patologice *policistina 1/policistina 2*. S-a demonstrat că acest produs genic contribuie la monitorizarea interacţiunii intercelulare şi dintre celulă şi matricea extracelulară. Rezultantele perturbării acestor interacţiuni sunt: celula epitelială tubulară anormală de la nivelul epiteliului chistic – incomplet diferenţiată, care continua să prolifereze(dispariţia inhibiţiei de contact) şi să secrete lichid către interiorul chistului depăşind capacitatea de drenaj a acestuia, apoptoza celulară precoce, alterarea calitaţii matricei extracelulare. Proliferarea celulară excesivă are drept consecinţă invazia şi distrucţia ţesutului renal din jurul chistului explicând parţial instalarea şi progresia insuficienţei renale.

Proliferarea celulară excesivă implică şi celulele producătoare de renină, pacientul ADPKD având în consecinţă un potenţial mare de răspuns prin secreţie de renină, şi celulele producătoare de eritropoetină ceea ce explică absenţa sau nivelul redus al anemiei odată cu instalarea disfuncţiei renale.

II. Manifestările ADPKD

ADPKD este o *boală sistemică* care evoluează cu afectare pluriviscerală (rinichi, ficat, pancreas, vase, valvule).

Manual de nefrologie

1. Afectarea renală în ADPKD este secundară în principal dezvoltării progresive de chisturi multiple în cei doi rinichi. Ea se caracterizează prin instalarea unei insuficienţe renale lent progresive. ***Hipertensiunea arterială*** ocupă un loc aparte printre manifestările „extrarenale". Iniţierea hipertensiunii arteriale se face la nivel renal prin ischemia determinată de compresiunea exercitată de chisturile renale asupra vaselor din vecinătate şi cu contribuţia capitalului mare de celule producătoare de renină. În acelaşi timp, hipertensiunea arterială reprezintă factor de progresie al suferinţei renale grăbind evoluţia către IRC a pacienţilor ADPKD hipertensivi, şi factor de risc vascular adăugând comorbiditatea cardiovasculară la boala de bază. Hipertensiunea arterială se întâlneşte la 75 – 80% dintre pacienţii ADPKD.

Frecvent apar ***complicaţii renale***: *hematurie macroscopică* (extraglomerulară determinată fie de sângerarea de la nivelul peretelui chisturilor, fie de litiaza renală care se asociază frecvent), *infecţie intrachistică*. Orice infecţie urinară la pacientul cu ADPKD trebuie considerată complicată, cu potenţial de a se complica cu ***infecţie intrachistică.*** Aceasta evoluează cu simptome şi semne tipice de infecţie urinară înaltă - dureri lombare, febră, frisoane, leucocitoză cu PMN dar inconstant (funcţie de pastrarea comunicării dintre chistul infectat şi căile urinare) cu leucociturie, hematurie, bacteriurie.

2. Manifestările extrarenale în ADPKD:

a. Chisturile hepatice reprezintă cea mai frecventă polichistoză extrarenală, se dezvoltă mai tardiv decât cea renală, în special la femei. Atingerea hepatică este cel mai adesea asimptomatică însă poate evolua cu complicaţii determinate de infecţie şi compresiune. Atingeri chistice mai rare pot fi decelate la nivelul pancreasului, veziculelor seminale. Acestea sunt de obicei asimptomatice.

b. Manifestările extrarenale nonchistice pot fi exprimate prin anevrismele arterelor cerebrale, arterele coronariene, aorta toracică sau abdominală (mai rar), prolaps de valvă mitrală, diverticuloză colică. *Anevrismele vasculare cerebrale* sunt prezente la 20 – 30% dintre pacienţii ADPKD, de 5 ori mai frecvente decât în populaţia generală. Sunt simptomatice sau nu. Există agregabilitate familială specifică pentru această localizare; pacientul ADPKD care provine dintr-o familie în care există un caz cu anevrism vascular cerebral are risc de 5 ori mai mare faţă de alţi pacient ADPKD de a dezvolta aceeaşi complicaţie vasculară.

III. Diagnostic şi mod de prezentare

Manual de nefrologie

Diagnosticul se stabileşte cel mai frecvent la adultul tânăr (mai rar individul vârstnic) în următoarele circumstanţe:

- apariţia unor complicaţii generate de prezenţa polichistozei renale: dureri lombare, hematurie macroscopică, colică renală, infecţia unui chist;
- descoperirea întâmplătoare a chiştilor renali cu ocazia unui examen sistematic sau în cadrul anchetei familiale;
- complicaţii datorate manifestărilor extrarenale: accidente vasculare cerebrale prin ruptură de anevrisme vasculare, chisturi hepatice simptomatice
- evaluarea etiologică a unei retenţii azotate

Diagnosticul de polichistoză renală se stabileşte ecografic. Cel mai adesea la pacienţii simptomatici se evidenţiază rinichi de dimensiuni mari cu multiple chisturi distribuite bilateral. Au fost propuse criterii de diagnostic pozitiv pentru ADPKD, în cadrul anchetei familiale după diagnosticarea cazului princeps:

- vârsta $\leq$ 30 ani: examenul ecografic evidenţiază cel puţin 2 chisturi renale (uni sau bilateral);
- vârsta între 30 – 60 ani: examenul ecografic arată cel puţin 2 chisturi în fiecare rinichi;
- peste 60 ani: cel puţin 4 chisturi în fiecare rinichi; la această vârstă chisturile solitare uni sau bilaterale sunt frecvente;
- înaintea vârstei de 30 ani, o ecografie normală nu exclude diagnosticul; tomografia computerizată are o sensibilitate superioară;
- asocierea manifestărilor extrarenale caracteristice este intens sugestivă
- în toate cazurile este indispensabil un arbore genealogic complet şi detaliat.

IV. Evoluţia

ADPKD prezintă o expresivitate fenotipică variabilă în mare parte explicată de variabilitatea genotipică. Manifestările extrarenale apar sau nu în diferite combinaţii şi cu diferite grade de gravitate chiar la membrii afectaţi din cadrul aceliaşi familii. Deasemenea complicaţiile de la nivelul chiştilor renali. În consecinţă pacienţii pot fi simptomatici de la naştere sau asimptomatici până în decada a opta de viaţă. Există o mare variabilitate şi în cea ce priveşte viteza de degradare a funcţiei renale. Unii indivizi ADPKD necesită terapie de substituţie renală din decada a doua – a treia de viaţă, alţii nu dezvoltă IRC sau nu pregresează pâna la IRCT. Intre aceste extreme se situează marea majoritate a pacienţilor ADPKD la care

Manual de nefrologie

boala intră în scenă de obcei prin complicaţii ale chisturilor renale la vârsta de adult tânăr şi funcţia renală se degradează lent, necesitând terapie de substituţie în decada a cinea – a şasea de viaţă. **Factorii de risc** pentru evoluţia spre IRCT: gena PKD_1, HTA, rinichi de talie mare (cu cât rata de creştere a volumului renal este mai mare, cu atât viteza de deteriorarea a funcţiei renale este mai mare).

V. Tratament

Pentru conservarea funcţiei renale se impune tratament:

- *antihipertensiv:* valoarea ţintă - TA ≤ 130/85 mmHg; pot fi utilizate IEC, sartani, (cu controlul funcţiei renale după inceperea tratamentului), betablocante, diuretice.
- *antiproteinuric*
- *hipocolesterolemiant*
- *antiinfecţios*
-*terapie de reducere a vitezei de creştere a volumului renal*

La un nivel comparabil de reducere a presiunii arteriale şi a proteinuriei, la pacientul ADPKD spre deosebire de cel fără ADPKD, se înregistrează un declin mai rapid al funcţiei renale. Se pare că pacientul ADPKD nu beneficiază de aceaşi protecţie prin medicaţia ce interferă axul renină-angiotensină-aldosteron. Dată fiind corelaţia dovedită dintre rata de creştere a volumului renal şi cea de degadare a funcţiei renale, se consideră că agenţi terapeutici care încetinesc creşterea sau chiar determină micşorarea chisturilor încetinesc evoluţia către BRCT.

În interiorul chisturilor s-a demonstrat o intensă activitate hormonală: ADH, factorul epidermal de creştere, substanţe lipofile ce induc acumularea de cAMP toate acestea determinând acumularea de lichid intrachistic şi proliferare celulară crescută. Există agenţi terapeutici (aflaţi încă în studiu) ce inteferă aceste mecanisme: antagonişti de receptori de vasopresină (V2RA), rapamicină, somatostatin (inhibă secreţia de clor către interiorul chistului şi reduc umplerea chisturilor), inhibitorii de caspasă (interferă cu proliferarea celulară).

- *tratament medical al litiazei renale*
- *tratament chirurgical* (minim invaziv sau invaziv) al litiazei renale, al chisturilor renale sau hepatice complicate

Manual de nefrologie

- puncţionare transcutană ecoghidată cu evacuare şi sclerozare a chisturilor, complicate prin infecţie sau hemoragie, intervenţie laparoscopică – marsupializarea chisturilor, litotriţie extracorporeală, nefrolitotomie, nefrectomie.

Bibliografie

1. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. Kidney Int. 2005; 67(4):1234-47.
2. Joly D, Ishibe S, Nickel C, Yu Z, Somlo S, Cantley LG. The polycystin 1-C-terminal fragment stimulates ERK-dependent spreading of renal epithelial cell J Biol Chem. 2006; 281(36):26329-39
3. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel?. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1752-1757
4. Covic Mircea, Covic Adrian. Boala polichistică renală autosomal dominantă. Iasi, Editura Polirom, 1999
5. Jared J Grantham, Franz Winklhofer. Cystic Diseases of the Kidney. In The Kidney (7^{th} edition). Barry M Brenner (ed). Saunders, Philadelphia 2004.
6. Godela M Fick Brosnahan, Tevfik Ecder and Robert W Schrier. Polycystic Kidney Disease. In Diseases of the Kidney and Urinary Tract (7th ed.). Robert W. Schrier (ed). Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2001.

Manual de nefrologie